

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

THESE

N°

440

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe MALLARET

Né le 8 Février 1920, à Thiers.

Présentée et soutenue publiquement le 8 Décembre 1944.

LA PENICILLINE

INDICATIONS ET POSOLOGIE ACTUELLES

Président : M. BÉNARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1944

Nom du Candidat : **MALLARET.**

Prénom : **Philippe.**

Date de soutenance : 8 Décembre 1944.

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

MALLARET (Philippe) — La Pénicilline. — Indications et posologie actuelles. — Paris, Imp. R. Foulon, 1944, in-8°, 44 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1944, N°).

MALLARET (Philippe) — La Pénicilline. — Indications et posologie actuelles. — Paris, Imp. R. Foulon, 1944, in-8°, 44 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1944, N°).

MALLARET (Philippe) — La Pénicilline. — Indications et posologie actuelles. — Paris, Imp. R. Foulon, 1944, in-8°, 44 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1944, N°).

MALLARET (Philippe) — La Pénicilline. — Indications et posologie actuelles. — Paris, Imp. R. Foulon, 1944, in-8°, 44 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1944, N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe MALLARET

Né le 8 Février 1920, à Thiers.

Présentée et soutenue publiquement le 8 Décembre 1944.

LA PENICILLINE

**INDICATIONS ET POSOLOGIE
ACTUELLES**

Président : M. BÉNARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1944



DOYENS HONORAIRES :

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon

DOYEN BAUDOUIN

ASSESEUR LÉON BINET

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
	BROCQ.
Cliniques chirurgicales	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LEVY-VALENSI
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
	N...
Cliniques médicales	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Clinique médicale propédeutique	VILLARET.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
	LANTUEJOUL.
Cliniques obstétricales	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique urologique	FEY.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Histologie	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine légale et Médecine du Travail	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie expérimentale et comparée	BENARD (Henri)
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	AUBERTIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*),
 GIROUD (*Histologie*), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
 LAROCHE G. (*Médecine générale*), OLIVIER (*Anatomie*),
 RICHEL (*Physiologie*), VERNE, (*Histologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	CORDIER.		DE GENNES.
	N...		HAGUENAU.
Anatomie	DELARUE.	Médecine	LELONG.
pathologique }	Mlle GAUTHIER.	générale	LENEGRE.
	VILLARS.		MARCHAL.
Bactériologie ..	BONNET.		MOLLARET.
Chimie médicale .	N...		MOUQUIN.
	AMELINE.		SOULIE.
	FEVRE.	Médecine légale .	DESOLLE.
	FUNCK.		DIGONNET.
	BRENTANO.	Obstétrique ...	LACOMME.
Chirurgie	MENEGAUX.		SUREAU.
générale	PATEL.		N...
	SICARD.	Ophthalmologie ..	RENARD.
	N...	Oto-rhino-	
	N...	laryngologie ..	HALPHEN.
	N...	Parasitologie ..	LAVIER.
	N...	Parasitologie	
Histologie	BULLIARD.	coloniale	N...
Hydrologie	N...	Pathologie	
Hygiène	N...	expérimentale .	LEMAIRE.
	BARIETY.	Pharmacologie }	Mlle J. LEVY.
	BERNARD (Et.).		N...
Médecine	BOULIN.	Physiologie	N...
générale	BROUET.		N...
	CACHERA.	Physiologie	
	COSTE.	médicale	DESGREZ (H.).
	DELAY.	Thérapeutique ..	TURPIN.
	GARCIN.	Urologie	COUVELAIRE

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),
LE LORIER (*Obstétrique*), PIEDELIEVRE (*Médecine légale*),
VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

Clinique chirurgicale	MM. GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique O. R. L.	MM. HALPHEN.
Clinique obstétricale ...	ECALLE.	Clinique médicale	ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHÉ Guy. MOREAU.

V. — CHARGES DE COURS

Puériculture	MM. LELONG	Stomatologie	MM. DECHAUME.
Radiologie	LEDOUX- LEBARD.		

Secrétaire de la Faculté	MM. J. MOREL
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef .. A. HAHN.
Bibliothécaires Mmes DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MON FILS

A TOUTE MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BENARD.

Professeur de la Chaire de Pathologie
expérimentale et comparée
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait l'honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ROUVIERE

Professeur d'Anatomie à la Faculté de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

*En remerciement de son extrême
obligeance à notre égard.*

A TOUS MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

INTRODUCTION

La presse médicale française ne nous a pas permis de suivre depuis quatre ans les travaux anglo-saxons consacrés à la pénicilline, substance à la fois bactéricide et bactériostatique qui se développe à partir d'un spore à la variété du *Penicillium Notatum*. L'essor de cette nouvelle arme thérapeutique ne peut se comparer qu'à celui des sulfamides. L'étude expérimentale, physico-chimique, puis pharmacodynamique, de cette substance, a rapidement été suivie d'essais thérapeutiques des plus encourageants. Bien que la posologie et les indications soient encore loin d'être unifiées, et que la fabrication du produit ne soit pas encore assurée dans des proportions suffisantes, on peut d'ores et déjà dire que l'introduction de la pénicilline dans le traitement des infections marque le début d'une étape thérapeutique nouvelle.

Certains ont voulu voir dans la pénicilline un concurrent des sulfamides, dont l'étoile a d'ailleurs tendance à pâlir depuis la multiplication des cas de sulfamido-résistance, en particulier dans les affections gonococciques. En réalité, il serait faux d'opposer les deux médicaments, qui chacun gardent leurs indications propres. De plus, on a obtenu des résultats intéressants par leur association, qui réalise une véritable potentialisation des effets antimicrobiens propres à chacun des médicaments. Enfin, la pénicilline trouve ses indications dans certains échecs ou certaines contre-indications de la sulfamidothérapie.

Il nous a semblé intéressant d'exposer, en une revue générale, les notions actuellement acquises sur ce sujet :

Caractères chimiothérapiques et pharmacologiques de cette substance;

indications et posologie;

et aussi résultats thérapeutiques déjà obtenus.

Ainsi, sans nous exagérer la portée de notre modeste travail, pensons-nous faire œuvre utile en mettant le praticien au courant de recherches qui, au delà des mers, ont déjà atteint une telle ampleur que, passant du domaine théorique et expérimental à la pratique courante, elles permettent déjà l'application quotidienne d'un produit dont le nom même à l'heure où nous écrivons n'est pas encore familier à tous dans notre pays.

HISTORIQUE

On a déjà décrit un certain nombre de produits du métabolisme des micro-organismes susceptibles d'agir en « antibiotiques » sur d'autres micro-organismes. Toute la série des myces, en particulier les types *aspergillus* et *penicillium*, les actinomyces, et même certaines bactéries, sont susceptibles de produire des substances inhibitrices de la croissance microbienne. Mais parmi ces divers produits, la pénicilline se distingue par une activité extraordinaire sur certains germes pathogènes, alors qu'elle est sans toxicité sur les homéothermes.

C'est à l'anglais FLEMING que l'on doit, en 1939, la découverte fortuite de la pénicilline, substance qui présentait une action particulière, dans le filtrat du bouillon de culture d'un champignon de la série *Penicillium*. Ce pouvoir antibactérien fut vérifié sur diverses souches microbiennes. Les premiers travaux publiés par FLEMING décrivaient déjà les propriétés des solutions brutes, leur titrage, leur toxicité, leur tolérance, leur action sur divers germes, leur isolement des bactéries pénicillino-résistantes, enfin leurs possibilités cliniques. C'est en 1932 que WESTERDIJK identifia le champignon comme le *Penicillium notatum* de WESTLING et que RAISTRICK et ses collaborateurs montrèrent qu'il produisait de la pénicilline même en milieu synthétique.

Un grand progrès fut accompli en 1940 lorsqu'un

groupe de chercheurs de l'Université d'Oxford, CHAIN, FLOREY et leurs collaborateurs, publièrent le résultat de leurs expériences pharmacologiques, et, pour la première fois thérapeutique sur l'animal. Peu après que DELAFIELD et DAWSON eurent effectué leurs premiers essais thérapeutiques en clinique humaine, parut en 1941 un travail très étendu d'ABRAHAM, CHAIN et leurs collaborateurs, dans lequel étaient décrits la culture du pénicillium pour la production de la pénicilline, le titrage, la préparation, la purification du produit, son action sur les bactéries et sur les cellules des mammifères, son mode d'administration et son élimination, enfin ses indications cliniques.

En l'espace de deux années, 1942 et 1943, parurent plus de 100 publications anglo-saxonnes, auxquelles nous aurons à faire appel au cours de notre étude.

PROPRIETES CHIMIOETHERAPIQUES

FLEMING, puis CLUTTERBUCK, LOVELL et RAISTRICK, avaient conclu de leurs recherches que la pénicilline était une substance instable, ne pouvant guère être utilisée comme antiseptique. Cependant, en 1939, de nouvelles recherches furent entreprises à l'Institut de Pathologie de l'Université d'Oxford sur la pénicilline. FLOREY et CHAIN décidèrent d'étudier systématiquement les antibiotiques. Les premiers de ces antiseptiques biologiques vraiment étudiés en détail furent les produits de *b. pyocyaneus* et la pénicilline. Cette dernière, toujours considérée comme instable, était cependant remarquable pour son activité vis-à-vis du staphylocoque et d'autres germes pathogènes. Les chercheurs crurent d'abord qu'il s'agissait d'un enzyme ou d'un ferment. Les propriétés remarquables que la pénicilline révéla furent une grande surprise. Toute une équipe se constitua, parmi laquelle nous citerons ABRAHAM, GARDENER, HEATLEY, JENNINGS, FLETCHER, enfin le chimiste CALLOW et le technicien GLISTER.

La première tâche fut de mettre au point une méthode de dosage rapide de la pénicilline dans les solutions mères. D'abord cultivé dans des flacons, le champignon occupa bientôt de vastes cuves. On put alors établir que la pénicilline était un acide, dont l'activité se perdait rapidement en milieu acide ou fortement alcalin, par contre elle est stable en solution neutre.

On fit alors une remarque importante : en agitant

les solutions éthérées de pénicilline avec de l'eau contenant une certaine proportion d'alcalin, la pénicilline passe sans être détruite dans l'eau où elle forme une solution. Ainsi la pénicilline brute peut-elle être extraite du milieu de culture et au moins en partie être purifiée. Tous les procédés de purification sont basés sur le passage de la pénicilline d'une solution aqueuse à un milieu organique, et inversement.

Pour étudier les principales propriétés de la pénicilline, les chercheurs ne disposèrent d'abord que de très petites quantités de produit. Ils établirent cependant que :

1) Les sels de pénicilline sont stables en milieu neutre;

2) Ils sont détruits par les acides et les bases, par les oxydants tels que le permanganate de potassium, certains métaux, tels que le cuivre, le plomb, le mercure, par quelques alcools, enfin par les enzymes et les ferments.

De grande portée pratique est la destruction de la pénicilline par les impuretés des cultures, les bactéries de l'atmosphère, les enzymes et ferments du milieu de culture. Lorsque cette contamination se produit, la pénicilline est aussi vite détruite que le champignon la produit. Cette particularité rend difficile la préparation de la pénicilline. Il est en effet ardu de protéger les cultures contre l'invasion des germes qui pullulent dans l'air.

L'extraction, après maintes difficultés, de pénicilline libre rendit possible l'étude des propriétés bactériologiques et pharmacologiques du produit. Les germes suivants se révèlent particulièrement sensibles vis-à-vis de la pénicilline : streptocoques pyogènes présents dans les plaies infectées, la fièvre puerpérale, le staphylocoque doré, qu'on trouve dans les ostéopathies et les anthrax; le streptocoque pneumonique de la pneu-

monie; le corynebactodiphtheria, dans la diphtérie; le clostridium welchii, septique, œdematiens, de la gangrène gazeuse; le gonocoque; le Neisseria meningitidis de la méningite. Par contre, le germe du typhus est très peu sensible, celui de la peste, du choléra, de la dysenterie, ceux du groupe coli-typhique et de la tuberculose sont pénicillino-résistants.

Ainsi la pénicilline ne s'est pas révélée comme une panacée universelle contre tous les germes pathogènes. On ne peut attendre d'action thérapeutique que dans les maladies déterminées par des germes pénicillino-sensibles.

La plupart des antiseptiques tuent directement les bactéries. La pénicilline inhibe leur croissance; c'est donc un bactériostatique. La substance primitivement obtenue enrayait le développement du streptocoque à la dilution de 1 pour 1 million. On pouvait penser que seul un produit très pur et très concentré atteignait cette activité; mais la poudre brune ne contient que 1 à 2 % de pénicilline.

La pénicilline actuellement préparée contient de 10 à 20 % de substance active, le reste n'est qu'impuretés et colorant.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

On peut résumer comme suit les principales propriétés pharmacologiques de la pénicilline.

1 — Absence de toute toxicité vis-à-vis de la souris et d'autres animaux;

2 — Ni les leucocytes, ni les cultures de tissus ne sont lésés par des concentrations de pénicilline de plusieurs centaines de fois supérieurs aux taux nécessaires à l'inhibition de la croissance microbienne;

3 — L'activité de la pénicilline n'est diminuée ni par le sang, ni par le pus ou les autures produits de désintégration des produits mortifiés;

4 — L'activité de la pénicilline ne paraît guère dépendre du nombre des germes pathogènes présents;

5 — La pénicilline est absorbée par voie intramusculaire et par injection intra-veineuse;

6 — La pénicilline ne peut être absorbée par voie buccale, car elle est détruite par l'acide gastrique;

7 — La pénicilline est rapidement éliminée dans l'urine, c'est pourquoi elle doit être administrée à fortes doses, données à de brefs intervalles.

Les caractéristiques 3 et 4 rendent la pénicilline très différente des sulfamides. Le peu d'action de la pénicilline sur les leucocytes est de toute importance, car ceux-ci assurent dans la lutte contre l'infection un rôle primordial.

Si par exemple des germes s'introduisent à la suite d'une piqûre du doigt, les vaisseaux sanguins se dilatent et des leucocytes émigrent des vaisseaux vers les tissus, et luttent contre les germes qu'ils y rencontrent. Mais les bacilles libèrent des toxines qui attaquent les leucocytes. Le résultat final dépendra de la suprématie de l'un ou l'autre facteur : destruction des leucocytes par les bacilles, ou inversement. Le mode d'action de la pénicilline dans l'infection peut s'expliquer comme suit : ce bactériostatique enraye la multiplication des germes qui ont pénétré dans l'organisme, les leucocytes non affaiblis sont susceptibles de détruire les germes pathogènes.

Les expériences sur la souris furent faites en inoculant des germes auxquels les animaux non prémunisés succombent. A un autre groupe, on inocule toutes les 3 heures de la pénicilline; ceux-ci survivent. C'est ainsi qu'on put étudier des infections streptococciques, staphylococciques, gangréneuses, ce dernier groupe paraissant d'ailleurs peu influencé par la pénicilline.

Ce ne fut que lorsque des quantités suffisantes de pénicilline furent obtenues que purent débiter les essais sur l'homme. Au début, FLEMING observa une réaction sous forme de frisson et d'élévation thermique. Ces accidents provenant des impuretés contenues dans le produit, purent être ultérieurement évités par une meilleure préparation. Les expériences montrèrent que chez l'homme il était possible d'observer les accidents toxiques qui manquent chez l'animal. La voie d'administration la meilleure paraît être l'injection musculaire ou veineuse. Pour le traitement d'une infection générale il faut de fortes doses de pénicilline; par contre celles-ci sont très réduites s'il s'agit d'une atteinte locale. Pour qu'un résultat soit obtenu, il faut que la substance atteigne la région malade.

*
**

Comme pour tout produit nouveau, on a eu la fâcheuse tendance d'appliquer la pénicilline à toutes les infections et l'on a ainsi connu des échecs. En réalité, ses indications sont bien limitées et ne sont pas nécessairement constituées par des échecs des autres antibactériens. L'expérience des Anglo-Saxons est déjà suffisante pour que nous puissions, à la lumière d'une copieuse littérature, en tirer la posologie et les indications de la pénicilline, ainsi que les résultats cliniques déjà obtenus. Ce sera là la matière du chapitre qui suit.

INDICATIONS

Le premier cas traité fut celui de FLEMING, en 1932, et concernait une plaie infectée. Peu après, FLOREY, et FLETCHER publiaient l'observation de 10 cas d'infection. A ce moment la posologie était encore mal déterminée. Cependant les résultats thérapeutiques furent déjà encourageants.

Par la suite, de vastes statistiques furent publiées. Telles furent les 187 observatoins de FLOREY, puis les 500 cas du Comité Chimiothérapique des Etats-Unis, les travaux de GARROD sur l'emploi de la pénicilline par FLOREY et CAIRNS dans les plaies de guerre en Afrique du Nord; les études américaines de DAWSON et HOBBY, rapportant 100 cas; les 62 cas de HERREL à la Mayo Clinic; les recherches et observations de BLOOMFIELDS, RANTZ et KIRBY. Au point de vue posologie, mode d'application et durée du traitement cependant, on n'est pas encore arrivé à l'unanimité des vues. C'est pourquoi, puisqu'il est impossible de tirer les grandes lignes du traitement, nous nous contenterons de rapporter les conclusions les plus nettes des différents travaux cliniques sur la pénicilline.

Le traitement ne doit être entrepris dans les infections graves que si l'on peut assurer des examens bactériologiques suivis, et si les doses et les applications sont fixées par un plan appliqué par le personnel médical, selon les résultats acquis au fur et à mesure,

d'après les concentrations sanguines et urinaires; le traitement est donc complexe.

*
**

D'après les données expérimentales, *le traitement s'applique en premier lieu aux infections par micro-organismes gram-positifs et les coques gram-négatifs*, en particulier dans les cas rebelles aux sulfamides ou difficilement influencées par elles : Infections à staphylocoque et gonocoque.

A. — *Les infections à staphylocoque*, en particulier doré, constituent les indications majeures de la pénicillinothérapie :

a) Les pyoémies et septicémies, de pronostic généralement mauvais, relèvent de la pénicilline intensive. En Angleterre on en a publié des cas heureux, alors que les endocardites n'ont pas été influencées. Le Comité Chimiothérapique Américain a publié une statistique de 91 malades, dont 60 % ont été guéris ou très améliorés; les cas suivants s'accompagnaient ou étaient compliqués de septicémie : 22 ostéomyélites avec 18 succès, 10 infections sous-cutanées et cutanées, avec 10 succès; 5 pneumonies avec 3 échecs; 9 endocardites sans résultat; 10 infections sans localisations, avec 9 succès. Ces résultats impressionnants sont d'autant plus intéressants qu'à ce moment la production de pénicilline était encore difficile et que les malades avaient dû être traités avec des doses très faibles, la posologie étant d'ailleurs encore mal définie. DAWSON donna des chiffres encore plus favorables, avec 15 guérisons spectaculaires (dont 5 ostéomyélites) sur 18 cas traités. HERREL rapporte la guérison de 12 cas sur 14 traités d'abord sans succès par les sulfamides. Pour ces 2 échecs il s'agissait

en particulier de 2 cas d'endocardite, affection sur laquelle nous aurons à revenir à propos des streptococcies.

Ces septicémies ont naturellement été traitées exclusivement par voie parentérale, intra-musculaire, mais surtout intra-veineuse. Les doses totales ont varié de 160.000 à 3.500.000 unités-Oxford, en moyenne 500.000, réparties sur 5 à 32 jours, en moyenne 10 jours.

b) Les staphylococcies sans septicémie traitées par la pénicilline ont été très diverses. L'Américain KEEFER a signalé sur 137 staphylococcies locales, une guérison ou une amélioration dans 80 % des cas. 55 de ces cas étaient des ostéomyélites qui, traitées par voie intra-veineuse ou intra-musculaire et par applications locales, ont guéri dans 48 cas en 2 à 3 semaines. Sur 9 empyèmes, 7 ont bien répondu au traitement, la pénicilline étant introduite dans la cavité pleurale. 23 malades présentaient des staphylococcies cutanées, 19 guérirent par le traitement local et parentéral simultané; 5 cas de brûlures sur 9, les 5 mastites traitées, les 3 pneumonies et 8 des 12 abcès, ont également bien réagi. Sur 3 cas de méningite on ne compte qu'un succès.

DAWSON a publié l'observation de 19 staphylococcies locales, dont 15 guérirent; parmi ces dernières on comptait 4 ostéomyélites avec 2 guérisons, 4 abcès et furunculoses, tous bien influencés. Dans 3 cas d'échec, le micro-organisme s'est également révélé pénicillino-résistant in vitro. Dans le traitement des infections chroniques, en particulier osseuses, des doses massives sont nécessaires, associées à l'intervention chirurgicale habituelle. HERRELL a obtenu la guérison dans 12 cas sur 14 d'infection chronique sans septicémie, comprenant surtout des cellulites étendues et des infections urinaires.

M. et Mme FLOREY ont traité 22 mastoïdectomies, avec 19 guérisons primaires, par des injections de pé-

nicilline dans la cavité drainée, et ont obtenu des effets analogues dans d'autres cas d'infections chroniques; de plus ils ont traité 89 infections oculaires par la pénicilline en solution aqueuse ou en pommade.

Citons enfin que FLOREY et WILLIAMS rapportent des cas heureux d'infections cutanées des mains, HERRELL et NICHOLS ont traité des arthrites, EVANS et PULVERTAFT des méningites et abcès du cerveau, DELAFIELS et collaborateurs, CROWE, BORDLEY, des infections du nez, des sinus et des oreilles, des thromboses du sinus. Les résultats de la thérapeutique par la pénicilline paraissent particulièrement concluants dans les staphylococcies locales.

B. — Parmi les *infections à streptocoque*, celles qui sont dues :

a) au streptocoque hémolytique, sulfamido-sensible, relèvent plus rarement de la pénicilline, à laquelle on n'aura recours qu'en cas de résistance ou d'intolérance aux sulfamides. Ces infections sont généralement moins graves que celles dues au staphylocoque doré. Les streptococcies, même septicémiques, sont bien influencées par la pénicilline. De plus, toute une série de processus particuliers, tels que les méningites sulfamido-résistantes, les pneumopathies, l'ostéomyélite, ont été traités avec succès par la pénicilline. Les brûlures paraissent une indication intéressante de ce produit ainsi que les plaies de guerre, dans lesquelles la pénicilline évite ou fait avorter les streptococcies. La littérature américaine récente rapporte 28 cas d'infections septicémiques diverses par streptocoque hémolytique traités par la pénicilline à cause de leur sulfamido-résistance ou intolérance. Sur cette série, 17 cas furent très améliorés, dont un empyème, tandis que deux cas de méningite eurent une évolution mortelle.

b) Dans les infections à streptocoques anaérobies,

même en présence de septicémie, la pénicilline a eu une influence favorable : sur 10 cas, 8 comprenaient des avortements septicémiques : 3 guérirent; 3 cas d'ostéomyélite furent bien influencés.

c) Par contre, les infections à streptocoque anhé-molytique conservent leur pronostic sévère : sur 8 cas traités, 1 seul fut guéri par la pénicilline. Parmi ces cas rebelles, se placent les endocardites. Nous avons vu que certaines staphylococcémies n'étaient pas influencées par la pénicilline. Une observation d'endocardite à streptocoque viridans a évolué vers la mort malgré le traitement par la pénicilline. Les essais faits en série en Amérique ne sont guère encourageants : sur 14 endocardites à pneumocoques, une à streptocoque et 4 sub-aiguës non spécifiques on ne compte qu'une survie. Les 55 malades suivis par le Comité Américain montrent qu'en un an trois sujets seulement ont survécu. Le traitement par la pénicilline ne paraît pas actif, et sans avantage sur les sulfamides, qui assurent, selon BICKEL 6 % de guérison. On parvient à obtenir la stérilité temporaire du sang, mais on n'évite pas les récives. Récemment LOEWE a obtenu 7 améliorations sur 8 endocardites traitées par des doses élevées de pénicilline; DAWSON signale 2 guérisons sur 5 streptococcies traitées, et une amélioration. Dans ces derniers cas, les malades recurent des doses totales variant de 830.000 à 7.900.000 unités-Oxford en 10 à 30 jours, par voie intra-musculaire.

C. — Dans les pneumonies à *pneumocoque*, la pénicilline a été donnée avec succès à la dose moyenne de 100.000 unités-Oxford en 2 jours; sur 52 malades, on compte 44 guérisons ou améliorations. Le traitement de la méningite à pneumocoque fut d'abord moins heureux : 7 succès sur 21 malades. Mais actuellement on associe à la voie, parentérale la voie lombaire, ce

qui améliore sensiblement les résultats. DAWSON a ainsi traité et sauvé 4 malades, en leur donnant des doses totales de 500.000 à 1.000.000 d'unités-Oxford en 6 à 18 jours. L'empyème à pneumocoque bénéficie également du traitement local. (PULVERTAFT, BENNET, BLAKE).

D. — *Le méningocoque* paraît encore plus sensible à la pénicilline que le pneumocoque. 7 malades présentant une méningite à méningocoque ont été traités par de petites doses avec succès.

E. — Les effets de la pénicilline sur le *gonocoque* sont remarquables, en particulier dans les cas de sulfamido-résistance. Une injection intra-veineuse goutte-à-goutte pendant 72 heures, avec une dose totale de 65.000 à 104.000 unités-Oxford, a amené la guérison totale de la blennorragie. Mais les résultats sont encore plus nets, selon MAHONEY, avec l'injection intra-musculaire de 100.000 à 180.000 unités-Oxford réparties en 9 à 48 heures. Plus de 97 % des cas présentent une guérison clinique et bactériologique. Même des cas résistants pendant des mois aux diverses méthodes de traitement, les gonococcies compliquées, ont été ainsi guéries, rapidement. Primitivement les arthrites gonococciques paraissaient mal répondre à la pénicilline. Actuellement, le traitement intra-articulaire précoce avec 30.000 unités-Oxford rétablit complètement la fonction articulaire.

F. — On a fait quelques essais de la pénicilline dans le traitement de la *syphilis*. MAHONEY, BLOMFIELD et ses collaborateurs, ont obtenu, dans la syphilis primaire, avec des injections intra-musculaires ou intra-veineuses totalisant 1.000.000 à 1.200.000 unités-Oxford en 5 à 8 jours, une négativation des réactions sérologiques et une fonte rapide du chancre. Mais il est

nécessaire de multiplier ces expériences afin de mettre au point le traitement et d'en préciser les résultats.

G. — Les effets de la pénicilline ont paru tout d'abord nuls dans la *gangrène gazeuse*, ce qui s'expliquerait par la résistance expérimentale des *Clostridia* au bactériostatique qui nous occupe. Mieux, dans 4 cas de fractures graves, des complications de gangrène sont survenues au cours du traitement par la pénicilline. Par la suite nous trouvons, sur 8 gangrènes constituées, 4 guérisons par le traitement intra-veineux pendant 3 à 5 jours et un succès après application locale, les autres mesures thérapeutiques, chirurgicales et sérothérapie étant associées.

Les observations de guerre sont très concluantes pour juger de l'effet de la pénicilline sur les plaies des parties molles et les fractures compliquées. Sur 171 plaies de guerre traitées localement, on ne compte que 7 échecs. Dans le traitement des lésions osseuses graves, des doses massives parentérales sont nécessaires pour renforcer le traitement local par poudre à la pénicilline. Mentionnons également les travaux de CLARK et ses collaborateurs, ceux de BODENHAM et de LYONS, qui ont obtenu en quelques jours la guérison de plaies gangrénées par des pommades et saupoudrages.

H. — Sur les 9 cas d'*actinomycoses* publiés jusqu'ici, on compte 4 échecs.

I. — La pénicilline agit de façon très variable sur les *infections mixtes*. Elle échoue généralement dans les colibacilloses. Les *b. proteus* et *pyocyaneus* paraissent peu sensibles. La pénicilline échoue dans le paludisme et dans les infections par levures et champignons, (moniliase, blastomycose). HERREL a publié deux articles sur son action dans les infections de l'arbre urinaire.

Dans certains cas des souches de coques normalement sensibles à la pénicilline se sont révélées cliniquement résistantes. Cette résistance apparue au cours du traitement est rare, mais a cependant été signalée par RAMMELKAMP et MAXON, par FLOREY et par DAWSON et HOBBY.

POSOLOGIE

Les *voies d'introduction* les plus efficaces sont conditionnées par le mode d'absorption et d'élimination de la pénicilline. Les sels sodiques et calciques sont également actifs. Au cours des septicémies ou d'infections étendues et profondes, il faut introduire la pénicilline dans le sang et l'y maintenir à un taux suffisamment élevé pendant un certain temps si l'on veut éviter les récidives.

L'administration orale et rectale est contre-indiquée, étant donné la mauvaise utilisation du produit rapidement détruit sous l'action de l'acidité gastrique; l'introduction intra-duodénale est efficace, mais peu pratique. Parmi les voies parentérales, l'infusion sous-cutanée continue a parfois été employée. Mais elle ne permet d'atteindre que des concentrations sanguines moitié moins fortes que celles obtenues par la voie intra-veineuse, pour une quantité donnée de pénicilline administrée.

Injectée par voie veineuse, la pénicilline, qui s'élimine très rapidement, doit être donnée toutes les deux ou trois heures au plus. Pour éviter les piqûres renouvelées et conserver un taux sanguin continu, on a donc préconisé le goutte-à-goutte intra-veineux, mais qui a pu parfois provoquer des thrombo-phlébites. L'injection intra-musculaire d'une solution à 5.000 unités-Oxford par cc. est également active, quoique légèrement moins

efficace que l'introduction veineuse, et elle doit être renouvelée nuit et jour.

Les infections locales seront traitées in situ, avec traitement intra-veineux ou intra-musculaire associé. Ainsi obtient-on au lieu de l'infection une forte concentration, une action intense, pour une dose économique du produit. *

De nombreuses observations font mention du traitement local. On peut utiliser une poudre, qui consiste en un mélange de sels calciques de pénicilline et de sulfathiazol ou sulfanilamide, à la dose de 2.000-5.000 unités-Oxford par gr. de sulfamide. Ces préparations sont indiquées non seulement dans le traitement des plaies superficielles, mais aussi sont utilisées dans les cavités et au cours des interventions chirurgicales.

Les pommades contiennent 100 ou 250 unités-Oxford de sels calciques ou sodiques de pénicilline. Enfin il existe des solutions aqueuses à 200-1.000 unités-Oxford par cc, et qu'on utilise en compresses, ou en applications dans les plaies ou les cavités infectées et dans lesquelles on les fait séjourner après aspiration du pus. Ces solutions ont été utilisées par voie lombaire par FLEMING, par voie pleurale, articulaire, et même péricardique par KEEFFER, BLAKE et ses collaborateurs. En ophtalmologie on utilise une pommade à la vaseline contenant 600 à 800 unités-Oxford par gr., ou un collyre d'une teneur de 800-1.200 unités-Oxford par cc.

*
**

On n'a pas encore défini avec précision la dose optimale, qui doit être fixée en tenant compte d'une part de la concentration de pénicilline inhibant totalement le germe pathogène, d'autre part des résultats cliniques. Nous avons vu que les micro-organismes sont diverse-

ment pénicillino-sensibles. D'autre part, en dehors de la voie rachidienne, aucune surdose n'est à redouter. D'après les différents auteurs que nous avons consultés, nous avons pu fixer les limites minima et maxima des doses selon le germe en cause et les manifestations pathologiques qu'il provoque en spécifiant le mode d'introduction le plus actif.

Infections aiguës graves, avec ou sans septicémie, telles que l'ostéomyélite, les abcès, etc., on donnera 5 à 10.000 unités-Oxford par voie veineuse et par heure, ou 10.000 unités intra-veineuses ou intra-musculaires toutes les deux heures; ou encore 15.000-20.000 unités, par voie veineuse ou intra-musculaire toutes les trois heures; 20.000-25.000 unités intra-musculaires toutes les quatre heures; enfin 40-50.000 à 40.000 unités dans 2 litres de solution, en goutte-à-goutte intra-veineux, par jour.

Infections chroniques avec ou sans septicémie, telles que ostéomyélite, abcès, fractures graves; on donnera de 10.000 à 15.000 unités par voie parentérale toutes les deux ou trois heures, ou 10.000-20.000 unités par voie intra-musculaire toutes les quatre heures; à ce traitement on ajoutera les applications locales.

Endocardite : la dose est de 150.000-200.000 unités par jour pendant au moins deux semaines.

Abcès du cerveau, méningite : on donne de 5 à 10.000 unités par voie lombaire une ou deux fois par jour, plus des doses intra-veineuses ou intra-musculaires.

Empyème : des instillations pleurales une ou deux fois par jour, aux doses de 30 à 40.000 unités, ou encore 20.000 unités trois ou quatre fois par jour, tous les jours, ou un jour sur deux.

Pneumonie : 10.000 unités par voie intra-musculaire toutes les quatre heures ou 60.000-90.000 unités par jour pendant 3 à 7 jours.

Blennorragie : on utilise de 12 à 15 injections intra-veineuses ou intra-musculaires, toutes les trois-quatre heures, à la dose de 10-15.000 unités par injection; ou encore 5 fois 20.000 unités par voie veineuse ou musculaire toutes les trois heures; ou enfin 70-100.000 unités par goutte-à-goutte intra-veineux continu par jour, et pendant 3 jours.

Arthrites gonococciques : on préconise des injections quotidiennes intra-articulaires de 10.000 unités par jour pendant deux ou trois jours.

Les auteurs du U. S. National Research Council préconisent un « choc pénicillinique » de 15-20.000 unités d'emblée, les doses étant abaissées de moitié dès que la défervescence a été obtenue. Par contre, DAWSON et HOBBY préfèrent choisir des doses plus modérées et les maintenir égales tout au long du traitement.



Les expériences cliniques les plus étendues ont donc porté sur la blennorragie, sur les infections à méningocoque, à pneumocoque, à staphylocoque, à streptocoque, la syphilis, l'empyème pleural, les plaies de guerre, fractures ouvertes, plaies gangrénées, plaies crâniennes récentes, les brûlures. Les indications que nous retiendrons avec FLOREY sont les suivantes :

— *Prophylaxie de l'infection des plaies*; une plaie infectée ou considérée comme telle pourra être traitée comme une plaie aseptique, avec suture per primam;

— *Brûlures*; on obtient une accélération de la cicatrisation, et on peut améliorer le terrain pour la mise en place des greffons cutanés;

— *Infections chroniques* dues à des germes pénicillino-sensibles, en particulier les cas de mauvais pro-

nostic quoad vitam, qui ont mal répondu aux autres thérapeutiques.

— *Infections aiguës* dues à des germes pénicillino-sensibles.

— *Traitement rapide de la blennorrhagie*, y compris les cas sulfamido-résistants.

— *Pneumonie*, en particulier les cas sulfamido-résistants.

— *Gangrène*; les résultats sont encore trop peu nombreux pour être concluants. Mais certains essais sont encourageants.

CONCLUSIONS

I. — Les propriétés bactériostatiques et bactéricides de la pénicilline, produit du métabolisme d'un spore de la série *Penicillium*, furent découvertes fortuitement par FLEMING en 1929, et ont depuis donné lieu à des multiples travaux expérimentaux et cliniques, qui ont permis d'en définir les caractères chimiothérapiques, pharmacologiques et thérapeutiques.

II. — La pénicilline est un acide dont les sels sodiques et calciques sont stables en milieu neutre, mais sont détruits par les acides, les bases, les oxydants, certains métaux lourds, quelques alcools, les enzymes et les ferments ce qui complique la culture, l'isolement et la conservation de la substance active.

III. — Dotée d'un pouvoir extrêmement élevé, la pénicilline à la dilution de 1 pour 1.000.000 d'un extrait ne contenant que de 1 à 2 % de substance active, inhibe encore la croissance du staphylocoque. Par contre, elle ne présente aucune toxicité vis-à-vis de l'organisme, des leucocytes et des tissus et son activité n'est enrayerée ni par le sang, ni par le pus, ni par la multiplication des germes pathogènes.

IV. — Rapidement détruite et éliminée, la pénicilline ne peut être administrée que par voie parentérale, intra-musculaire, intra-veineuse, intra-rachidienne, intra-pleurale, ou en applications locales sous forme de poudre pommade ou solution, à doses massives et renou-

velées, fixées suivant l'effet général et local, celui-ci étant suivi par des examens bactériologiques fréquents.

V. — Les indications majeures de la pénicilline paraissent actuellement être :

les infections à staphylocoques surtout aureus, chroniques et aiguës, avec ou sans septicémie; les plaies et fractures de guerre, peut-être les gangrènes, les brûlures; les infections à streptocoques, même septicémiques; les pneumococcies, méningococcies et gonococcies, même sulfamido-résistantes; enfin la syphilis.

Il est certain que des indications nouvelles surgiront au fur et à mesure que se précisera et se perfectionnera une thérapeutique qui n'en est encore qu'à ses débuts, mais qui, dans l'amoncellement encore mal ordonné d'observations disparates, paraît déjà pleine de promesses.

Vu, le Doyen : BAUDOUIN Vu, le Président de Thèse : BENARD

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAHAM, CHAIN. — *Nature*, CXLVI, p. 837, 1940.
— *Lancet*, CCXLI, p. 177, 1941.
— *Brit. J. Exp. Path.*, XXIII, p. 103, 1942.
— *Nature*, CXLIX, p. 328, 1942.
- ABRAHAM, BAKER. — *Nature*, CXLII, p. 356, 1942.
- ABRAHAM, CHAIN. — *Nature*, CLI, p. 107, 1943.
- ANDREWS KING. — *J. Path. Bact.*, LV, p. 173, 1943.
- ATKINSON. — *Austral. J. exp. Biol.*, XXI, p. 127, 1943.
— *Med. J. Austral.*, XXX, p. 359, 1943.
- AYER. — *New England M. J.*, CCXXVIII, p. 422, 1943.
- BENNET, PARKES. — *Lancet*, CCXLVI, p. 305, 1944.
- BICKEL. — *Schwartz med. Woch.*, LXXIII, p. 580, 1943.
- BLOOMFIELD, RANTZ. — *Journ. Am. Med. Assoc.*, CXXIV, p. 627, 1944.
- BODENHAM. — *Lancet*, CCXLV, p. 725, 1943.
- BORDLEY, CROWE. — *Am. Ann. Ot.*, LI, p. 936, 1942.
- BORNSTEIN. — *Am. J. Bact.*, XXXIX, p. 383, 1940.
- BUSH, GOTH. — *Am. J. Pharm.*, LXXVIII, p. 164, 1943.
- CARTER, DICKMAN. — *J. Biol. Chem.*, CXLIX, p. 571, 1943.
- CATCH, COOK, HEILBRON. — *Nature*, CL, p. 633, 1942.
- CHAIN, FLOREY. — *Lancet*, CCXXXIX, p. 226, 1940.
— *Brit. Med. Bull.*, II, 1, 5, 1944.

- CHALLINOR, MAC NAUGHTAN. — *J. Path. Bact.* LV, p. 441, 1943.
- CLARCK, COLEBROOK. — *Lancet*, CCXLIV, p. 605, 1943.
- CLIFTON. — *Science*, CXVIII, p. 69, 1943.
- CORNMAN. — *Science*, XCIX, p. 247, 1944.
- COULTHARD, MICHAELIS. — *Nature*, CL, p. 634, 1942.
- CRADDOCK. — *Lancet*, CCXLII, p. 558, 1942.
- CROWE, FISHER, WARD. — *Am. Ann. Ot.*, LII, p. 541, 1943.
- DAWSON, HOBBY, MEYER. — *J. Clin. Invest.*, XX, p. 434, 1941.
— *Ann. Int. Med.*, XIX, p. 707, 1943.
- DELAFIELD, STRAKER. — *Brit. Med. J.*, I, p. 145, 1941.
- DOBBS. — *Nature*, CL, p. 319, 1942.
- DUFFIN, SMITH. — *Nature*, CLI, p. 251, 1943.
- EVANS. — *Journ. Am. Med. Assoc.*, CXXIV, p. 641, 1944.
- FLEMING. — *Brit. J. exp. Path.*, 1929, p. 226; 1930, p. 127.
— *J. Path. Bact.*, p. 831, 1932.
— *Brit. Med. J.*, 1941, p. 386.
— *Lancet*, CCXLII, p. 732, 1942.
— *Brit. Med. J.*, 1942, I, p. 547.
— *Lancet*, 1943, p. 434.
— *Lancet*, 1943, p. 638.
— *Brit. Med. J.*, 1943, II, p. 654.
- FLIPPIN, GEFTER. — *Am. J. Med. Sc.*, CCVI, p. 216, 1943.
- FLOREY. — *Lancet*, CCXLIV, p. 387, 1943.
— *Nature*, 1944, p. 40.
— *Lancet*, CCXLVI, p. 73, 1944.
- FOTER. — *J. Biol. Chem.*, CXLIV, p. 285, 1942.
- FOSTER, WILKER. — *Am. J. Bact.*, XLVI, p. 377, 1943.
- FOSTER, WOODRUFF. — *Am. J. Bact.*, XLVI, p. 421, 1943.
- FRANKS, TAYLOR. — *Am. Arch. Derm.*, XLVIII, p. 88, 1943.
- GARDNER. — *Nature*, CXLVI, p. 837, 1940.
- GARBOD, FLOREY. — *Brit. Med. J.*, 1943, II, p. 755.

- GARROD. — *Brit. Med. Bull.*, II, 1, 2, 1944.
- GUBIN. — *Hygeta*, XXI, p. 642, 1943.
- HANSEN, SNYDER. — *Science*, XCIX, p. 264, 1944.
- HARPER. — *Lancet*, CCXLV, p. 569, 1943.
- HEILMANN, HERRELL. — *Am. J. Bact.*, XLIII, p. 12, 1942.
- *Proc. Staff. Mayo. Clin.*, XVII, p. 321, 1942.
- HERREL, HEILMAN. — *Proc. Staff. Mayo. Clin.*, XVII, p. 609, 1943.
- HERRELL. — *Proc. Staff Mayo Clin.*, XVIII, p. 65, 1943.
- HERRELL, COOK. — *Journ. Am. Med. Assoc.*, CXXII, p. 289, 1943.
- HERRELL, NICHOLS. — *Proc. Staff. Mayo. Clin.*, CVIII, p. 313, 1943.
- HERRELL, HEILMAN. — *Am. J. Med. Sc.*, CCVI, p. 221, 1943.
- HOBBY, MEYER. — *Proc. Soc. exp. Biol.*, L, p. 285, 1942.
- *Am. J. Bact.*, XLIII, p. 11, 1942.
- *Proc. Soc. exp. Biol.*, L, p. 281, 1942.
- *Proc. Soc. exp. Biol.*, L, p. 277, 1942.
- KEEFER, BLAKE. — *Journal. Am. Med. Assoc.*, CXXII, p. 1217, 1943.
- KOCHOLATY. — *Arch. Biochem.*, II, p. 73, 1943.
- LAWRENCE. — *Science*, XCVIII, p. 413, 1943.
- LYONS. — *Ann. Surg.*, CXVII, p. 894, 1943.
- MAC INTOSH, SELBIE. — *Lancet*, CCXIII, p. 750, 1943; CCXLIV, p. 793, 1943.
- MAC KEE, RAKE. — *Proc. Soc. exp. Biol.*, LI, p. 275, 1942.
- MAC LEAN. — *Lancet*, CCXXXIX, p. 345, 1940.
- MAHOMY, FERGUSON. — *Am. J. Syph.*, XXVII, p. 525, 1943.
- MAHOMY, ARNOLD. — *Am. J. Publ. Health.*, XXXIII, p. 1387, 1943.
- MALLORY. — *New. Engl. J. Med.*, CCXXVIII, p. 519, 1943.
- MARTIN, SUREAU, VITTOZ. — *Presse Méd.*, LII, p. 105, 1944.
- MEYER, HOBBY. — *Science*, XCIX, p. 205, 1943.
- *Proc. Soc. exp. Biol.*, LIII, p. 100, 1943.

- MORAGUES, PINKERTON. — *J. exp. Med.*, LXXIX, p. 341, 1944.
- NITTI. — *Progrès Méd.*, LXXII, p. 10, 1944.
- NOTH, HIRSHFELD. — *J. Am. Med. Assoc.*, CXXIV, p. 643, 1944.
- PHILPOT. — *Nature*, CLII, p. 725, 1943.
- P(LE)CHER, MEACHAM. — *Journ. Am. Med. Assoc.*, CXXIII, p. 330, 1943.
- P(OWELL), JAMIESON. — *Proc. Soc. exp. Biol.*, XLIX, p. 387, 1942.
- PULVERTAFT. — *Lancet*, CCXLV, p. 341, 1943.
- RAMMELKAMP. — *Proc. Soc. exp. Biol.*, LI, p. 95, 1942.
- RAMMELKAMP, MAXON. — *Proc. Soc. exp. Biol.*, LI, p. 386, 1942.
- RAMMELKAMP, KEEFER. — *J. Clin. Invest.*, XXII, p. 649, 1943.
 — *Am. J. Med. Sc.*, CCV, p. 342, 1943.
 — *J. Clin. Invest.*, XXII, p. 425, 1943.
- RAMMELKAMP, BRADLEY. — *Proc. Soc. exp. Biol.*, LIII, p. 30, 1943.
- RAMMELKAMP, HELM. — *Proc. Soc. exp. Biol.*, LIV, p. 31, 1943.
- RIEBEN. — *Schweiz. Med. Woch.*, 10 juin 1944, p. 625.
- ROBERTS, CAIN. — *J. Biol., Chem.*, CXLVII, p. 47, 1943.
- ROBSON, SCOTT. — *Nature*, CXLIX, p. 581, 1942.
 — *Lancet*, CCXLIV, p. 100, 1943.
- SALIMANN (V.). — *Am. Arch. Ophth.*, XXX, p. 426, 1943.
- SCHLOSSBERG. — *Brit. Med. J.*, 1944, I, p. 326.
- SCHNITZER, CAMAGNI. — *Proc. Soc. exp. Biol.*, LIII, p. 75, 1943.
- SCHULER. — *Helv. Physiol. Pharm. Acta*, II, C, 21, 1944.
- SELBIE, MAC INTOSH. — *J. Path. Bact.*, LV, p. 477, 1943.
- SHERWOOD, FALCO. — *Science*, XCIX, p. 247, 1944.
- STANLEY. — *Science*, XCIX, p. 59, 1944.
- TAYLOR. — *Proc. Soc. exp. Biol.*, LII, p. 299, 1943.
- TILETT, CAMBIER. — *J. Clin. Invest.*, XXII, p. 249, 1943.
- TURNER, HEATH. — *Nature*, CLII, p. 326, 1943.

UNGAR. — *Nature*, CLII, p. 245, 1943.

VONKONNELL, KIMMIG. — *Klin. Woch.*, XXII, p. 321, 1943.

WALLINGFORD, HOMER. — *Science*, XCIX, p. 266, 1944.

WASKMAN, WOODRUFF. — *Am. J. Bact.*, XLIV, p. 373, 1942.

— *Am. J. Bact.*, XLIII, p. 9, 1942.

WASMAN. — *Proc. Soc. exp. Biol.*, LIV, p. 79, 1943.

— *Am. J. Bact.*, XLV, p. 64, 1943.

WETTSTEIN — *Schweiz. Med. Woch.*, 10 juin 1944, p. 617.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	11
HISTORIQUE	13
PROPRIETES CHIMIOTHERAPIQUES	15
PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	19
INDICATIONS	23
POSOLOGIE	31
CONCLUSIONS	37
BIBLIOGRAPHIE	39



